

Blodplatehemmende behandling med GP IIb/IIIa reseptor antagonister

stud.med. Hallvard Meen, kull v-02

**Veileder: professor dr.med. Frank Brosstad, Institutt for
indremedisinsk forskning Rikshospitalet og Universitetet i Oslo**



Prosjektoppgave ved det Medisinke Fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

2007

Abstract

In this review the roles of platelets and the Gp IIb/IIIa receptor in arterial thromboembolism are described in detail, and it is explained why blocking this receptor could be a rational strategy in certain conditions. The pharmacology and clinical efficacy of GP IIb/IIIa receptor antagonists are discussed.

Thrombus formation can be summarised in six steps: vascular injury or rupture of an atherosclerotic plaque, initial adhesion to the vessel wall, activation of platelets, stable adhesion, aggregation and fibrin formation. The activation of the GP IIb/IIIa receptor on the platelet surface is the final common pathway in platelet activation, and is essential to thrombus formation. The receptor requires both vWF and fibrinogen as ligands for thrombus formation in arteries.

Three GP IIb/IIIa receptor antagonists are licensed to clinical use; abciximab, eptifibatide and tirofiban. Abciximab is a Fab fragment of an antibody, eptifibatide is a cyclic heptapeptide based on snake venom, and tirofiban is a non-peptide tyrosine derivative. The latter two bind to the ligand binding pocket on GP IIb/IIIa, the binding site of abciximab is unknown.

In PCI, GP IIb/IIIa receptor antagonists are shown to reduce the risk of death and myocardial infarction after 30 days and six months, with a moderately increased risk of major bleeding. In acute coronary syndromes, these agents are less efficacious and further research should be performed to see who might benefit most from the agents.

Trials with oral GP IIb/IIIa receptor antagonists have been disappointing, as they have been associated with increased mortality.

Innledning

I den industrialiserte verden er arterielle trombedannelser den viktigste årsaken til død og sykkelighet, og er beregnet til å bli den viktigste dødsårsaken på verdensbasis innen 2020 (1). Derfor vil nye medikamenter som virker effektivt mot trombedannelser kunne ha en betydelig innvirkning på folkehelsen, men også representere store inntjeningsmuligheter for farmasøytisk industri. GP IIb/IIIa reseptor antagonister er et slikt medikament og er hovedtema i denne litteraturstudien.

Formålet med denne litteraturstudien er å gi en oversikt over de fysiologiske og patologiske mekanismene som ligger bak dannelsen av en blodplateplugg / trombose ved karskade eller ruptur av et aterosklerotisk plakk. Det vil bli gjort rede for hvilke forandringer i blodplatene som finner sted, og hvordan dette fører til at blodplatene kan feste seg til karveggen og til hverandre. GP IIb/IIIa reseptorens struktur og funksjon på blodplater vil bli beskrevet mer i detalj, og det vil diskuteres hvorfor medikamenter som hemmer denne reseptoren kan ventes å gi en gevinst ved sykdommer der trombedannelse er involvert. Videre vil det gjøres rede for de farmakologiske egenskapene ved de GP IIb/IIIa reseptor antagonistene som har blitt godkjent til bruk i klinisk praksis. Dessuten vil jeg presentere flere av de store kliniske studiene der GP IIb/IIIa reseptor antagonister er forøkt ved ulike sykdomstilstander. Til slutt vil jeg ved hjelp av metaanalyser diskutere den kliniske effekten av medikamentene og se på alvorlige bivirkninger og kostnader ved behandlingen. På grunnlag av dette kan man diskutere om medikamentene bør ha en plass i klinisk praksis.

Metoder

Til denne litteraturstudien er det søkt etter artikler i databasen PubMed. Søkeordet var ”GP IIb/IIIa” for å favne et bredest mulig utvalg av artikler som enten omtaler reseptorens biologiske funksjoner, eller artikler som omtaler medikamenter som hemmer reseptoren. Søket ble utført to ganger, i desember 2005 og januar 2007 for å fange opp eventuelle nye artikler om temaet. Da den tilgjengelige informasjonsmengden var svært stor, med treff på over 1700 artikler, ble det prioritert å finne informasjon blant oversiktsartikler, som utgjorde mindre enn 400 treff. På grunnlag av overskrifter og sammendrag av artiklene ble det vurdert om artiklene skulle inkluderes i studien. Tre typer artikler ble prioritert: 1. Artikler som omtaler GP IIb/IIIa reseptorens betydning ved dannelse av blodplateplugg. 2. Artikler som omtaler GP IIb/IIIa reseptor antagonisters farmakologiske egenskaper. 3. Artikler som vurderer den kliniske effekten av GP IIb/IIIa reseptor antagonister. Søket ble begrenset noe ved at det ikke var tilgang til fulltekstversjon av alle artiklene, men tilgangen til relevante artikler har likevel vært svært stor.

Dessuten fikk jeg anbefalt artikler og lærebøker av min veileder. En del artikler er funnet gjennom litteraturhenvisninger fra oversiktsartikler. Spesielt gjelder dette enkeltstudier der GP IIb/IIIa antagonister er brukt i kliniske forsøk.

Jeg vil benytte anledningen til å takke min veileder Frank Brosstad for god veiledning og mange nyttige tips i arbeidet med denne litteraturstudien.

Resultater

Platepluggdannelse / trombedannelse / trombose

Mens de viktigste faktorene som bidrar til patologisk trombedannelse i vener er stase (stillestående blod) og koagulasjonssystemet, er blodplatene, i samspill med aterosklerotiske forandringer i karveggen, av avgjørende betydning for patologisk trombedannelse på arteriesiden, som er hovedfokus i denne oppgaven (2). Det aterosklerotiske prosessen er forklart trinnvis i figur 1.

Trombedannelser kan føre til skadelige konsekvenser på flere ulike måter: For det første kan en lokalisert voksende trombe hindre blodstrømmen så mye at man får iskemiske symptomer, eller eventuelt infarkt i vevet hvis blodstrømmen reduseres kraftig og lenge nok. For det andre kan det løsne større eller mindre deler av en voksende trombe som vil fortsette videre i blodstrømsretningen til de setter seg fast i et mindre kar, såkalt embolisering. Dette fører til iskemi i vevet og infarkt hvis iskemien varer lenge nok. For det tredje kan en trombe på et aterosklerotisk plakk infiltreres av fibrøst vev og glatt muskulatur slik at tromben inkorporeres i plakket, som følgelig vil vokse og redusere blodgjennomstrømningen. Dessuten kan trombedannelser føre til en inflammasjon lokalt som muligens er med å forsterke den aterosklerotiske prosessen i området (3).

Et viktig poeng er at mekanismene i normal, fysiologisk hemostase og den patologiske trombedannelsen er de samme (4). Dette har spesielt viktige konsekvenser når det gjelder behandling; behandler man en blødingstendens for aggressivt risikerer man farlige trombedannelser, behandler man en tendens til trombedannelse for aggressivt risikerer man livstruende blødninger.

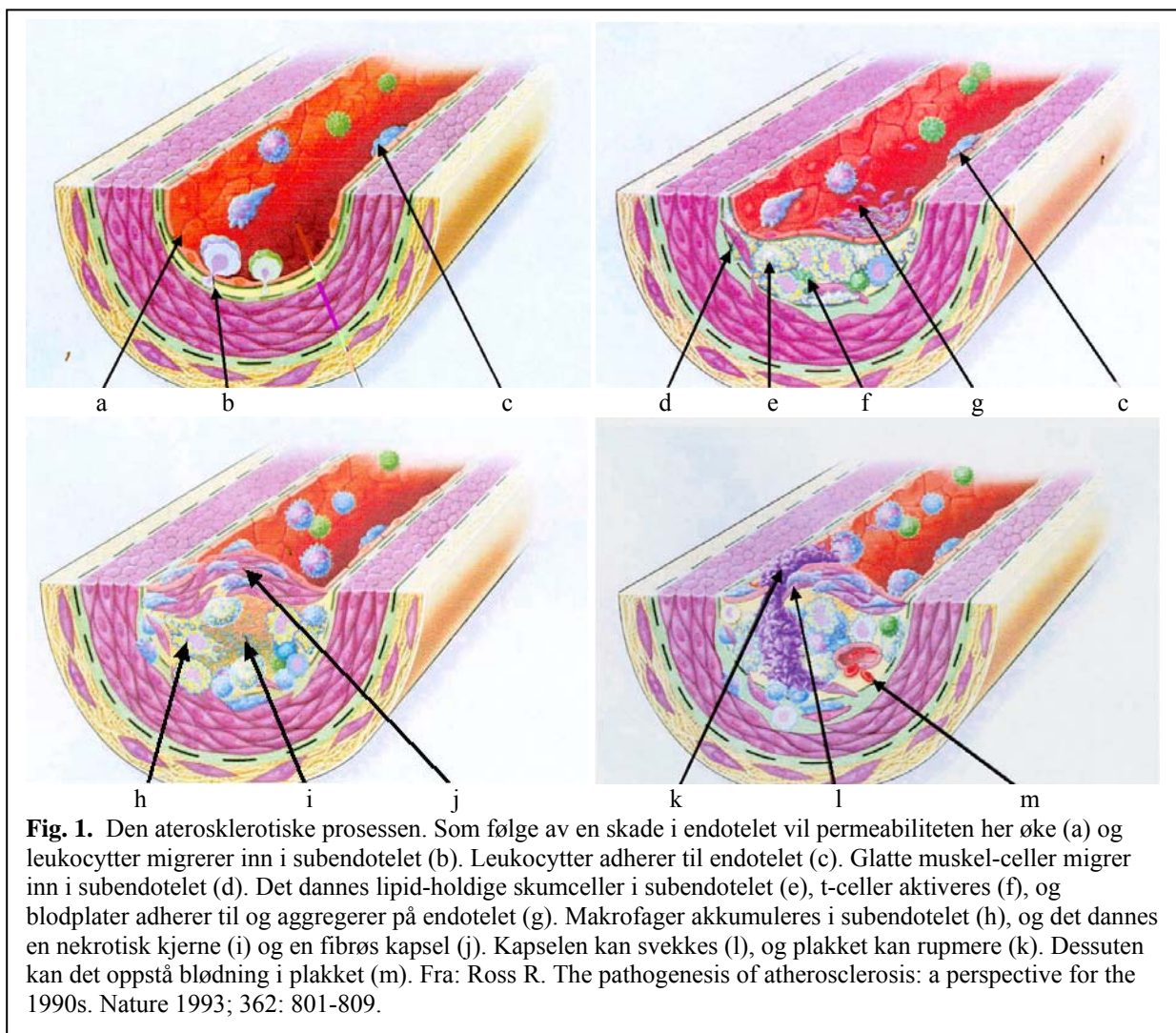
For å kunne beholde oversikten kan det være nyttig å dele trombedannelsen inn i ulike atskilte trinn, men i virkeligheten skjer disse svært raskt, og ofte overlapper de hverandre (4):

- Endotelskade
- Initial adhesjon

- Blodplateaktivering, herunder aktivering av GP IIb/IIIa reseptoren
- Stabil adhesjon
- Aggregasjon
- Fibrindannelse

Før det redegjøres for disse trinnene kan det være nyttig å klargjøre to begreper som brukes mye i litteratur som omhandler trombedannelser og strømningsforhold i blodkar, nemlig *shear stress* og *shear rate*:

I fysikken refererer *shear* til den deformasjon man får av et legeme der overflaten sklir parallelt med et annet legeme. Dette skiller seg fra kompresjon og strekking, der parallelle flater virker vinkelrett på hverandre (5). *Shear stress* i blodbanen blir da den belastningen, eller kraft per enhet areal, som blodet utøver på karveggen ved å strømme parallelt med denne (6). *Shear rate* er et mål for den deformasjonen væsken utøver på planet den strømmer parallelt med, og er stort sett avhengig av farten på blodstrømmen. Enheten er s^{-1} (7). Shear stress varierer direkte med shear rate. Forenklet kan man si at økende strømningshastighet i blodbanen gir økende shear rate som igjen betyr økt shear stress, som betyr at belastningen på karveggen øker. Økt diameter av lumen i blodkaret gir lavere shear stress (8). Shear stress er høyest i små arterier der blodstrømhastigheten er høy, og lavest i vener der hastigheten er lav (9).



Endotelskade: Utgangspunktet for den patologiske arterielle trombedannelsen er som oftest rupturer eller sprekkdannelser i et aterosklerotisk plakk. Dette fører til at protrombotiske faktorer i bindevevet i karveggen blottlegges, noe som initierer trombedannelsen. (4) Det er vist at blottleggingen av den lipidholdige kjernen i et aterosklerotisk plakk er et opptil 6 ganger sterkere stimulus for å utløse trombedannelsen enn blottleggingen av andre komponenter i karveggen. Flere faktorer i plakket disponerer for ruptur: stor lipidmasse med høy metabolsk aktivitet, en tynn fibrøs kapsel, antallet og den metabolske aktiviteten hos makrofager, samt mengden proteolytiske enzymer. Dessuten vil belastningen på åreveggen i form av høyt shear stress disponere for både aterosklerose, plakkraktur og trombose (8). Også andre faktorer, som nedsatt blodstrømhastighet ved atrieflimmer, kan utløse eller bidra til trombedannelse. Dessuten vil skadet endotel ved aterosklerose eksponere færre antitrombotiske stoffer på overflaten, som glykosaminoglykaner og thrombomodulin, og skille ut mindre antitrombotiske stoffer som NO og PGI₂. (4) I tillegg vil aktiverte blodplater skille ut vasokonstriktorer som ytterligere vil redusere blodstrømmen og dermed også eventuelle iskemiske symptomer (8).

Initial adhesjon: I blodbanen vil de sirkulerende blodplatene befinne seg nær karveggen takket være erytrocyttenes tromboplastiske effekt (10). Forutsatt en tilstrekkelig konsentrasjon av blodplater, vil det derfor være blodplater i umiddelbar nærhet når en endotelskade finner sted. I det blottlagte bindevevet finnes flere proteiner som blodplatene kan reagere med, de viktigste er ulike typer kollagen, von Willebrand Faktor (vWF), fibronectin, vitronectin, laminin og trombospodin. (4, 9) Det har etter hvert blitt klart at vWF spiller en avgjørende rolle i initieringen av trombedannelsen under arterielle forhold. vWF vil bindes på skadestedet, sannsynligvis til kollagen, og utgjør en reaktiv overflate som blodplatene kan binde seg til. Immobilisert vWF er i stand til å binde ikke-aktiverte blodplater, i motsetning til løselig vWF.

GP Iba reseptoren på blodplatene er antakelig ansvarlig for denne initiale adhesjonen som ikke er fast, men resulterer i en kontinuerlig bevegelse av blodplatene over skadestedet. Bevegelsen skjer ved alle fysiologiske shear rates, og skjer i blodstrømsretningen. Hastigheten på denne bevegelsen er vesentlig lavere enn for frittflytende plater. Denne bevegelsen vil fortsette helt til blodplatene blir aktivert og kan danne fastere forbindelser med bindevevet i karveggen, slik at det dannes et enkelt stabilt lag av blodplater som dekker skadestedet (9).

Blodplateaktivering: Aktivering av blodplater innebærer at platene stimuleres av en agonist som fører til endringer i platens form, sekresjon av granula og økt evne til å aggregere (11). Mange ulike agonister kan aktivere blodplatene, og de virker gjennom spesifikke reseptorer på platenes overflate. Plater som adherer til subendotelet ved en skade i karveggen, for eksempel en plakkraktur, aktiveres gjennom at spesifikke reseptorer gjenkjenner ulike typer kollagen i bindevevet. GPVI-reseptoren er antakelig viktig her, siden det er vist at plater uten GPVI ikke aktiveres så lett av kollagen (9). Fibrinogen, vWF, ADP, Tromboxan A₂ (TxA₂) og serotonin er viktige agonister som platene selv skiller ut. Trombin dannes når koagulasjonssystemet aktiveres, og trombinindusert blodplateaktivering representerer derfor en kobling til aktivering av koagulasjonssystemet. Adrenalin er en annen agonist som kanskje er viktig for hormonell regulering av blodplateaktivering (4). Det er også vist at shear stress over en viss terskelverdi også kan aktivere blodplatene (9).

De ulike blodplateagonistene induserer ulike reaksjoner hos platene, og aktiverer dem i ulik grad. Fibrinogen og vWF induserer adhesjon, aggregasjon og ”spredning” (større kontaktflate med underlaget), mens kollagen i tillegg til dette induserer sekresjon. Trombin er også en sterk agonist som induserer sekresjon. Svakere agonister, som ADP, stimulerer

sekresjon når platene er i nær kontakt med hverandre. Denne sekresjonen er avhengig av produksjon av TxA_2 i blodplatene (4).

Endringer i blodplatenes form skyldes at aktiveringen fører til endringer i platenes celleskjelett. Platenes regelmessige diskoidale form vil bli uregelmessig og det dannes tynne, lange utløpere fra cellemembranen som kalles pseudopodier, se figur 2. Hensikten med disse endringene er at platene får en større overflate og dermed også større kontaktflate med underlaget (10).

Blodplatenes cellemembran vil også forandres ved at negative fosfolipider flyttes fra det indre til det ytre laget i cellemembranen, en prosess kalt translokasjon. Her vil koagulasjonsfaktorer kunne bindes med høy affinitet, og membranen blir en katalytisk overflate for koagulasjonssystemet. Dette er den andre koblingen mellom koagulasjonssystemet og blodplateaktivering. (10)

En annen viktig funksjon hos aktiverte blodplater er at de kan skille ut innholdet i ulike granula til blodbanen. Stoffene som skilles ut regulerer blodplater og andre celletyper, og kan også påvirke trombens egenskaper. Det finnes tre typer granula, hvorav en type, lysosomale granula, har uklar funksjon og vil ikke bli beskrevet ytterligere her. Trolig foregår sekresjonen ved exocytose, ved at granulamembranen fusjonerer med cellemembranen. δ -granula (eng. dense bodies) inneholder blodplateagonister som sesernerer raskt etter aktivering. ADP er viktig for aktivere og rekruttere andre blodplater i nærheten, mens ATP er en agonist for andre celler i blodet (4). Serotonin øker tonus i åreveggen på skadestedet og fasiliteterer dessuten samtlige av blodplatenes funksjoner (10). Kalsiumioner finnes også i δ -granula og funksjonen er kanskje å sørge for tilstrekkelig konsentrasjon divalente kationer for aggregasjon (se nedenfor) (4). α -granula inneholder plasmaproteiner som er viktige for blodplate adhesjon og aggregasjon, samt en mengde stoffer som er viktige for koagulasjonssystemet. VWF, fibrinogen, fibronectin og vitronectin er viktige for blodplatenes adhesjon og aggregasjon, og thrombospondin er et adhesivt protein både for blodplater og andre celler. Av koagulasjonsfaktorer inneholder α -granula faktor V og XI i tillegg til mange andre enzymer og kofaktorer (4).

Eikosanoidene, blant annet TxA_2 , som skilles ut fra blodplatene stammer ikke fra exocytose av granula, men dannes i blodplatene og skilles ut passivt ved diffusjon. Ved blodplateaktivering vil det intracellulære Ca^{2+} -nivået stige, som stimulerer enzymet fosfolipase A_2 . Dette enzymet sitter på innsiden av platemembranen, og fører til at arakidonsyre løsriver fra fosfolipidene i membranen. Dette er det hastighetsbestemmende trinnet i reaksjonen. Syklooksygenase-1 vil via flere trinn omdanne arakidonsyre til TxA_2 som konstringerer kar og aktiverer blodplater (4, 10). På grunn av den korte halveringstiden TxA_2 har i plasma, aktiverer det bare blodplater i nærheten av skadestedet, og dette begrenser skadevirkninger blodplateaktivering kan føre til (4).

Parallelt med denne produksjonen av TxA_2 i blodplater er det en tilsvarende produksjon av PGI_2 i endotelceller med utgangspunkt i arakidonsyre fra cellemembranen.

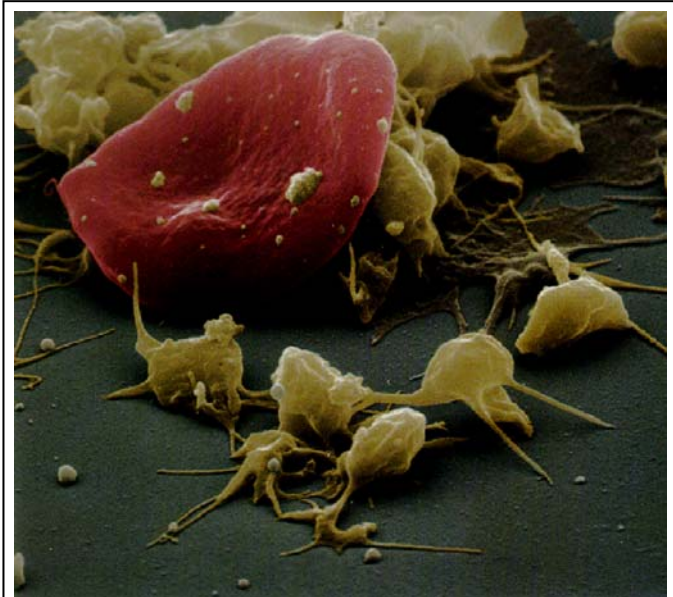


Fig. 2. Farget elektronmikroskopisk scan av aktiverte blodplater med pseudopodier som adheerer til underlaget og har fanget opp en erytrocytt. Foto av Lennart Nilsson.

PGI₂ virker motsatt av TxA₂, ved å hindre blodplateaktivering og karkonstriksjon. I tillegg til sekresjon av protrombotiske stoffer er det også klart at blodplatene kan ta opp og fjerne stoffer fra omgivelsene. På denne måten kan kanskje blodplatene begrense sine protrombotiske egenskaper (4).

Det er vist at blodplatene fortsetter å være aktiverte lenge etter den kliniske situasjonen etter en trombose har stabilisert seg. Dette gjør pasienten sårbar for nye tromboser, og dette er en grunn til at langvarig platehemmende behandling kan være livsviktig etter en alvorlig trombedannelse. Slik behandling er vist å redusere blodplateaktiviteten til et normalt nivå (1).

Aktivering av GP IIb/IIIa reseptoren: Ustimulerte blodplater sirkulerer i blodet uten å interagere med andre plater eller andre celletyper. (4) Et unntak fra dette er en løs og ikke-permanent adhesjon av ustimulerte plater til en skadet karvegg (9). Når blodplatene aktiveres vil de derimot gå fra å ha en lav til en høy affinitet for å feste seg til bindevev (adhesjon) og andre blodplater (aggregasjon).

Selv om ulike blodplateagonister kan virke på forskjellig måte, vil de alle føre til aktivering av GP IIb/IIIa reseptoren som igjen gir en stor økning i reseptorens affinitet for ligander. Dette er den siste felles reaksjon ved blodplateaktivering og er helt avgjørende for stabil adhesjon og aggregasjon (4, 9).

GP IIb/IIIa reseptoren er et integrin (en klasse av reseptorer som er involvert i kontakten mellom celler og mellom celler og bindevev, samt kommunikasjon mellom celler (12)) og består av to ulike subenheter, GPIIb (α_{IIb}) og GPIIIa (β_3), som er ikke-kovalent bundet til hverandre (4, 9).

I et nomenklaturesystem gis subenhetene navn etter hvor langt de beveger seg i en polyacrylamidgel under SDS-elektroforese. Herfra stammer navnet GP IIb/IIIa. Et annet mye brukt system er en klassifikasjon av integriner, der denne reseptoren har fått navnet $\alpha_{IIb}\beta_3$ (4). Her brukes konsekvent navnet GP IIb/IIIa, siden dette navnet er hyppig brukt i omtale av legemidler som hemmer denne reseptoren, som er et hovedtema i denne oppgaven.

Subenhetene består av henholdsvis 1008 og 762 aminosyrer (13), og har begge et langt N-terminalt domene med et såkalt globulært hode, et transmembrant domene, og et kort C-terminalt cytoplasmatiske domene som kobler subenhetene til celleskjelettet og intracellulære signalveier (12).

GP IIb/IIIa er den mest tallrike reseptoren på blodplater, i et antall på 50.000 til 80.000 på ikke-aktiverede plater. I tillegg finnes flere reseptorer lagret i blodplatenes α -granula som vil rekrutteres til cellemembranen ved blodplateaktivering (12), og antallet reseptorer kan stige opptil 100% (4).

Det er nå stor enighet om at GP IIb/IIIa reseptoren aktiveres gjennom strukturelle endringer i det ekstracellulære domenet ved blodplateaktivering. I tillegg vil reseptorene samles i grupper (clusters) på cellemembranen. I eksperimentelle cellesystemer har man funnet at strukturendringene er ansvarlig for det meste av reseptorens affinitetsøkning som følge av blodplateaktivering. Strukturendringene på reseptoren initieres av blodplateagonister som nevnt over. Reseptoraktiveringen er svært rask; blodplaten kan binde ligander bare sekunder etter den har vært i kontakt med en agonist. Man tror at forskjellige agonister aktiverer reseptoren via forskjellige agonistreseptorer og intracellulære signalveier. Alle disse signalveiene forenes sannsynligvis i en siste felles signalvei der reseptoren til slutt aktiveres, såkalt "inside-ut" signalering. Denne siste signalveien er fortsatt ikke fullstendig klarlagt (13). Man tror imidlertid at en ukjent integrinaktivator stimuleres av inside-ut signalveien til å binde en av de cytoplasmatiske domenene på reseptoren, som igjen fører til at et kompleks mellom subenhetene brytes. Dette gir strukturelle endringer som forplantes gjennom transmembrandomenet og fører til endret struktur i den ekstracellulære delen av reseptoren

(4). Endringene i reseptorens laterale mobilitet på cellemembranen og ansamling i grupper (eng. clustering) er muligens koblet til endringer i celleskjelettet under blodplateaktivering. Et forslag er at aktin i celleskjelettet er koblet til reseptoren og holder den inaktiv. Ved blodplateaktivering vil reseptoren løsrives fra celleskjelettet og samles i grupper (13). En annen teori er at endringer i plasmamembrandomenet ved reseptoraktivering fører til at like subenheter samles i små grupper, såkalt "homooligomerisering" (4). Reseptorens mobilitetsendring bidrar til å ytterligere øke styrken på ligandbindingen og stabilisere denne (13). En illustrasjon av GP IIb/IIIa reseptorens strukturendring og ansamling i grupper er gitt i figur 3.

I tillegg til innside-ut signaleringen som er beskrevet over, er det klart at ligandbinding til GP IIb/IIIa reseptoren ikke bare medierer adhesjon og aggregasjon, men også induserer ulike kaskade-reaksjoner i blodplaten. Forandringer som irreversibel binding av ligand til reseptoren, strukturendringer i ligand-reseptor komplekset, gruppering av ligand-reseptor komplekser og reaksjoner der reseptoren påvirker celleskjelettet skjer alle etter den initiale ligandbindingen. Disse reaksjonene kan derfor tenkes å være en konsekvens av denne ligandbindingen til GP IIb/IIIa reseptoren. Denne prosessen kalles "utside-inn" signalering (4). Det er usikkert om dette påvirker blodplateaggregasjon i betydelig grad (4), men noen teorier foreslår at dette er viktig for full aggregasjon, sekresjon fra granula og økt aktivitet i koagulasjonssystemet (13).

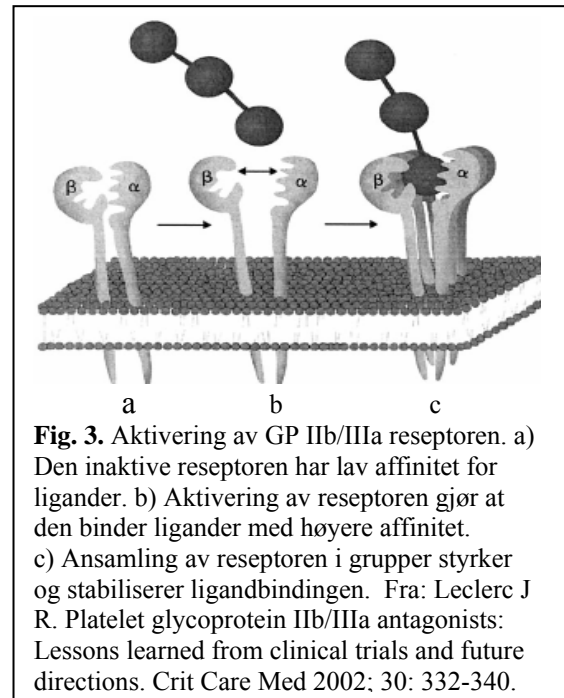


Fig. 3. Aktivering av GP IIb/IIIa reseptoren. a) Den inaktive reseptoren har lav affinitet for ligander. b) Aktivering av reseptoren gjør at den binder ligander med høyere affinitet. c) Ansamling av reseptoren i grupper styrker og stabiliserer ligandbindingen. Fra: Leclerc J R. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: Lessons learned from clinical trials and future directions. Crit Care Med 2002; 30: 332-340.

Stabil adhesjon: Ved den initiale løse adhesjonen vil blodplatene bevege seg over subendotelet i blodstrømsretningen som beskrevet over. Denne bevegelsen stopper opp når blodplatene aktiveres, for eksempel av kollagen i bindevevet. Dette skjer trolig på grunn av GP IIb/IIIa reseptorens aktivering og påfølgende affinitetsøkning for ligander, blant annet vist ved at en GP IIb/IIIa reseptorantagonist hindrer stabil adhesjon til subendotelet (13). Den aktiverte reseptoren binder blodplaten til subendotelet via ligandene vWF og fibrinogen (9). Ligandene utgjør da en forbindelse mellom bindevevsproteiner (for eksempel kollagen) og blodplatene (4). Når fibrinogen er ligand får man en øyeblikkelig og irreversibel adhesjon til karveggen, mindre enn 10% av aktiverte plater vil bevege seg mer enn sin egen diameter. Trolig må shear stress være under en viss terskelverdi for at denne reaksjonen skal finne sted. Ved økende shear stress har vWF stadig større betydning for stabil adhesjon. Ved shear rate på 300 s^{-1} (tilsvarer forholdene i store arterier) kan fibrinogen (men ikke vWF) som eneste ligand gi stabil adhesjon, mens ved 1500 s^{-1} (tilsvarer arterioler) kan vWF alene gi adhesjon av blodplater, noe fibrinogen ikke kan. Dessuten kan en merke seg at både GP IIb/IIIa og GPIb α reseptorene er nødvendige for adhesjon ved høyt shear stress (9). Et annet forskningsarbeid viser at selv ved lavt shear stress (150 s^{-1}) vil blokkering av binding av vWF til GPIb α reseptoren redusere antallet plater som samler seg på skadestedet med 60 %. Ved høyt shear stress (600 og 1800 s^{-1}) blokkeres dette nær 100 %. Samtidig slås det fast at stabil adhesjon opphører fullstendig ved blokkering av GP IIb/IIIa reseptoren. Dette fant man ved alle shear rates (14). Dette tyder på at vWF-GPIb α - komplekset er avgjørende for å samle

tilstrekkelig med blodplater på skadestedet, mens komplekset GP IIb/IIIa – fibrinogen er nødvendig for at blodplatene skal festes permanent.

I tillegg er det klart at det finnes spesifikke kollagenreseptorer på blodplatemembranen som forankrer cellene til kollagen på skadestedet. $\alpha_2\beta_1$ reseptoren trekkes ofte frem her (4, 9), og blokkade av reseptoren er vist å gi et redusert antall blodplater på skadestedet og dessuten mindre volum på tromben under forhold med høyt shear stress (1500 s^{-1}) og lav tetthet av kollagen (9).

Aggregasjon: Laget av aktiverte blodplater på skadestedet vil utgjøre en svært reaktiv overflate for å rekruttere og binde andre blodplater i blodbanen (14). Dette skjer ved at reseptorer på to ulike plater binder seg til en ligand som kobler dem sammen, slik at flere blodplater samles tett og danner en trombe. Prosessen kalles aggregasjon. Reseptoren GP IIb/IIIa er ansvarlig for denne stabile kontakten mellom blodplatene, og bruker både fibrinogen og vWF som ligand, men også andre ligander er påvist. Tre viktige kriterier må være oppfylt for at aggregasjon skal finne sted: For det første må blodplaten og GP IIb/IIIa reseptoren være aktivert. For det andre må det være divalente kationer som Ca^{2+} og Mg^{2+} til stede for at liganden skal binde reseptoren. For det tredje må liganden være tilstede i tilstrekkelig konsentrasjon. (4)

Tidligere antok man at fibrinogenbinding til GP IIb/IIIa reseptoren var den eneste reaksjonen som var av betydning når blodplatene bindes sammen ved aggregasjon. Ved de forsøksmodellene som da ble brukt har man ikke fått fram at hemodynamiske krefter også påvirker blodplatenes adhesive egenskaper, slik at bildet blir langt mer komplekst (9).

Nå vet man at aggregasjon er en dynamisk prosess der blodplater hele tiden samles, festes reversibelt, aktiveres og enten festes stabilt eller river seg løs igjen fra overflaten av tromben. Denne prosessen er vist i figur 4. Antakelig vil bare en liten andel av platene som danner en kontakt med tromben bindes stabilt. Som ved initial adhesjon regner man med at den initiale rekrutteringen og aggregasjonen er avhengig av at GPIIb α på frittflytende blodplater binder vWF som eksponeres på overflaten av andre blodplater. Dette er helt avgjørende ved arterielle forhold (arterielle shear rates), og fremskynder sannsynligvis også

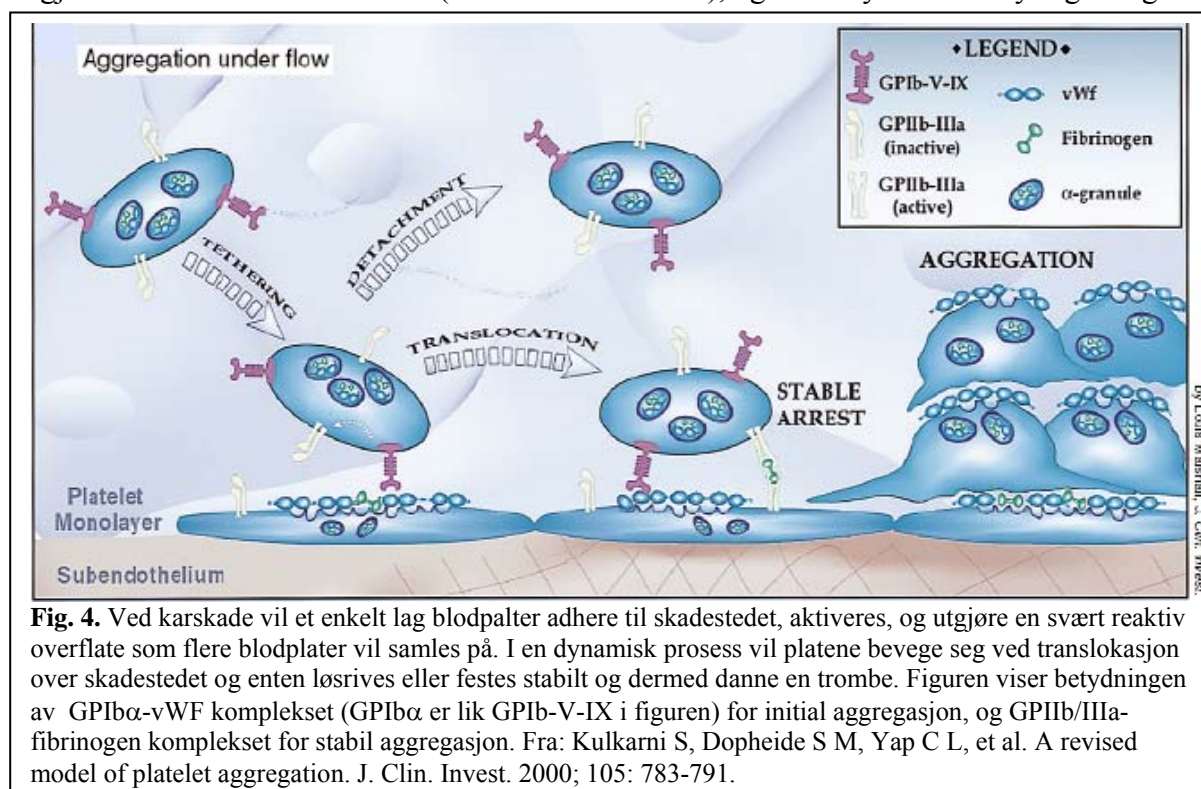


Fig. 4. Ved karskade vil et enkelt lag blodpalter adhere til skadestedet, aktiveres, og utgjøre en svært reaktiv overflate som flere blodplater vil samles på. I en dynamisk prosess vil platene bevege seg ved translokasjon over skadestedet og enten løsrives eller festes stabilt og dermed danne en trombe. Figuren viser betydningen av GPIIb α -vWF komplekset (GPIIb α er lik GPIb-V-IX i figuren) for initial aggregasjon, og GPIIb/IIIa-fibrinogen komplekset for stabil aggregasjon. Fra: Kulkarni S, Dopheide S M, Yap C L, et al. A revised model of platelet aggregation. J. Clin. Invest. 2000; 105: 783-791.

trombedannelsen under venøse forhold. Grunnen til at GPIIb/IIIa-komplekset er så effektivt til å fange blodplater forklares ved at vWF kan bindes raskt til GPIIb/IIIa, mens GP IIB/IIIA reseptoren trenger lenger tid på å binde vWF eller fibrinogen, såkalt langsom "on-rate". Dette vil spesielt gi utslag under arterielle forhold der blodstrømhastigheten er høy, og blodplatene strømmer hurtig forbi (14). Dessuten er det vist at GPIIb/IIIa-komplekset forandrer strukturen ved økende shear stress, noe som fører til at bindingen får høyere affinitet. Dette er unikt for dette komplekset (4).

Selv om vWF er en nødvendig ligand ved trombedannelse under arterielle forhold, er den ikke tilstrekkelig for å danne permanente bindinger. For at aggregasjonen skal være stabil og permanent er det helt nødvendig at fibrinogen er tilgjengelig for å binde GP IIB/IIIA reseptoren (9). Plasmakonsentrasjonen av fibrinogen er så høy at reseptoren vil være nesten mettet med fibrinogen under fysiologiske forhold (4). Dermed er reaksjonen der fibrinogen binder GP IIB/IIIA først og fremst avhengig av at reseptoren er aktivert og at vWF er til stede ved arterielle blodstrømhastigheter. vWF virker muligens ved å etablere bindingen mellom fibrinogen og GP IIB/IIIA (9).

I tillegg til disse to ligandene er det også vist at GP IIB/IIIA reseptoren kan bruke andre molekyler i blodet som ligander: Fibronectin og trombospodin er trolig med på å styrke aggregasjonen, og fibronectin er kanskje også viktig for å regulere veksten av en trombe ved å bindes til en annen reseptor, nemlig plasminogen aktivator inhibitor-1. Dessuten kan GP IIB/IIIA reseptoren binde protrombin, noe som trolig er med på å fremme plasmakoagulasjonen (12).

Konklusjonen er at både vWF og fibrinogen er nødvendige ligander ved trombedannelse under relevante forhold for hemostase. Dette er illustrert med dyreforsøk, der mus som mangler vWF, men har normale mengder fibrinogen, kan danne stabile tromber men det går langsomt. Mus som har normale mengder vWF, men mangler fibrinogen, kan raskt danne tromber men de vil ikke feste seg stabilt til karveggen (9).

Fibrindannelse: Dette er ikke hovedfokus her og skal nevnes kort. Koagulasjonssystemet aktiveres på den translokerte cellemembranen på blodplatene. Det indre og ytre koagulasjonssystemet kulminerer i en felles reaksjonsvei der protrombin omdannes til trombin. Trombin kan igjen omdanne fibrinogen til fibrin som vil utgjøre et nettverk som forsterker tromben og omdanner denne til et hemostatisk koagel. Koagelet vil nå dekke over karskaden slik at et eventuelt blodtap stanses og karveggen kan repareres (10).

Mer detaljert om de ligandbindende stedene på GP IIB/IIIA reseptoren

Alle ligandene for GP IIB/IIIA reseptoren som er nevnt over inneholder en eller flere RGD (Arg-Gly-Asp) sekvenser som er et kjent gjenkjennelsesmotiv for GP IIB/IIIA reseptoren og mange andre integriner (13). Selv om fibrinogen også inneholder to slike sekvenser, påvirkes ikke bindingen til GP IIB/IIIA reseptoren av at disse sekvensene på fibrinogen forandres (15). Derimot har en annen sekvens på fibrinogenmolekylet vist seg å være av avgjørende betydning for binding til GP IIB/IIIA reseptoren, nemlig KQAGDV (Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val). vWF og fibronectin har ikke denne sekvensen. Bindingsstedene på GP IIB/IIIA reseptoren for RGD- og KQAGDV-sekvensene har vist seg å være adskilt, men allikevel vil et peptid som inneholder KQAGDV-sekvensen konkurrere med et peptid som inneholder RGD-sekvensen om å binde reseptoren. Et peptid som inneholder KQAGDV-sekvensen hemmer altså bindingen av et peptid som inneholder RGD-sekvensen. Dette tyder på at bindingsstedene for disse to sekvensene på GP IIB/IIIA reseptoren må være koblet sammen på en måte som ennå ikke er kjent i detalj (13). Man har til nå funnet to ligandbindende regioner på GP IIB/IIIA reseptoren, en på hver subenhet. Trolig er disse regionene plassert romlig nært

hverandre, og de kan derfor sammen utgjøre en tertiærstruktur som fungerer som en lomme for ligander som bindes (13).

Farmakologi

For om lag 50 år siden ble man klar over at acetylsalisylsyre kunne forebygge koronare og cerebrale tromboser. Siden den gangen er det dokumentert i store randomiserte kontrollerte forsøk at bruk av acetylsalisylsyre signifikant reduserer dødeligheten ved akutt hjerteinfarkt, og etter hjerteinfarkt vil acetylsalisylsyre profylakse redusere risikoen for nye infarkter.

Man ble etter hvert klar over acetylsalisylsyres virkningsmekanisme, nemlig at den hindrer produksjonen av TxA_2 og er derfor en platehemmer som hindrer blodplateaktivering. Ettersom forståelsen av molekylære forhold ved trombedannelse økte, forsøkte man å finne nye strategier for å hemme blodplatene medikamentelt. Å hemme den siste felles trinnet i aggregasjonen av blodplater, nemlig der to GP IIb/IIIa reseptorer bindes sammen av en ligand, var en slik ny strategi som vokste frem på grunn av økt kunnskap om trombedannelsen. Håpet var å finne enda mer potente platehemmere enn acetylsalisylsyre som kunne redusere dødeligheten og sykeligheten ved arterielle trombedannelser ytterligere (16).

En norsk studie slo i 1982 fast at GP IIb/IIIa reseptoren binder fibrinogen og at denne interaksjonen er avhengig av Ca^{2+} eller Mg^{2+} . Det ble også antatt at GP IIb/IIIa er den fibrinogenreseptoren som er involvert ved aggregasjon av blodplater (17). Et år senere ble det funnet et antistoff som bandt seg til GP IIb/IIIa reseptoren og blokkerte fibrinogenbinding, noe som førte til nedsatt evne til å danne tromber (18). Dette førte til et intenst arbeid med å finne spesifikke og potente, men sikre, antagonister til GP IIb/IIIa reseptoren. Det første medikamentet som ble tatt i bruk klinisk praksis var abciximab. Senere har også eptifibatide og tirofiban også blitt godkjent til klinisk bruk (16).

Humaniserte antistoffer

Abciximab (handelsnavn Reo-Pro) er medikamentet i denne gruppen, og er lisensiert av United States Food and Drug Administration (FDA) for bruk under perkutane koronare intervensjoner (PCI) som et tillegg til acetylsalisylsyre og heparin (19).

Oppbygning: Abciximab er et kimerisk Fab fragment fra et monoklonalt antistoff (20). At antistoffet er kimerisk betyr at det består av polypeptider fra ulike arter (21). Monoklonalt betyr at det er ensartet og dannet ved ukjønnet formering (22). Det er et stort molekyl (47 615 D), molekylvekten er nesten 60 ganger større enn den nest største GP IIb/IIIa antagonisten på markedet (20).

Reseptorbinding: Bindingsstedet på GP IIb/IIIa reseptoren er på GPIIIa subenheten (β -kjeden) (20) og involverer sannsynligvis ikke den ligandbindende lommen på reseptoren. Dette tror man fordi abciximab kan binde seg til reseptoren selv om det allerede er bundet et peptid i den ligandbindende lommen. En mulig forklaring er at abciximab sterisk hindrer at liganden bindes (23). Sterisk hindring vil si at reaksjonen ikke går fordi de ulike reaktantene ikke kommer så nært hverandre som nødvendig for at reaksjonen skal finne sted (24).

En annen forklaring kan være at abciximab har høyere affinitet for GPIIb/IIIa reseptoren enn fibrinogen og kan derfor "skyve vekk" fibrinogen fra bindingsstedet på reseptoren. Dette er foreslått som en mekanisme bak fjernelse av ferske tromber, noe som er observert med abciximab in vitro og ved PCI (12).

Det eksakte bindingsstedet på GP IIb/IIIa reseptoren er ukjent (12). Abciximab har en svært høy affinitet for reseptoren med dissosiasjonskonstant $K_D = 5 \text{ nM}$ (23). Lav dissosiasjonskonstant betyr at stoffet bindes til reseptoren med høy affinitet. Abciximab er den eneste GP IIb/IIIa reseptor antagonisten som også kan binde andre reseptorer. Den binder β_3 delen av integrin $\alpha_v\beta_3$ med høy affinitet ($K_D = 7 \text{ nM}$). Denne reseptoren finnes på

overflaten av celler i karveggen, det vil si endotel og glatt muskulatur. I tillegg kan den binde seg til Mac-1 reseptoren (integrin $\alpha_M\beta_2$) som finnes på leukocytter, men med mye lavere affinitet ($K_D = 160$ nM) (20).

Abciximab som dissosierer fra en reseptor vil raskt kunne bindes til en ny, slik at medikamentet kan redistribueres fra blodplate til blodplate (og til celler i åreveggen).

Dette bidrar til at abciximab spres jevnt utover alle blodplatene i hele blodbanen, og at konsentrasjonen medikament vil avta jevnt over tid etter avsluttet infusjon (23).

Farmakokinetikk: Abciximab administreres inntavenøst, med en bolusinfusjon med påfølgende kontinuerlig infusjon. Denne kan vare fra 12 timer opptil 24 timer hvis man må vente en stund med PCI. Infusjonen avsluttes normalt 1 time etter PCI (19). Etter en bolus infusjon er fra halvparten til 2/3 av abciximab bundet til GP IIb/IIIa reseptoren innen få minutter (20, 23). Ubundet abciximab blir raskt degradert i blodbanen ved proteolyse (20).

Kun 4 % av den injiserte dosen finnes som fritt antistoff i plasma etter to timer (16). Ved behandling med en bolusdose og deretter infusjon kan plasmakonsentrasjonen holdes konstant så lenge infusjonen varer (23). Abciximab som er bundet til blodplater vil derimot kunne holde seg i sirkulasjonen lenge, i et forsøk hadde henholdsvis 29% og 13% av GP IIb/IIIa reseptorene fortsatt bundet abciximab etter 8 og 15 dager etter avsluttet infusjon (20). Det er litt sprikende data med tanke på hvor lenge abciximab vil hemme blodplatefunksjonen. En rapport tyder på at blodplatenes evne til å aggregere er nær normal 12-26 timer etter endt infusjon (16). Andre arbeider hevder at hemostasen først er normal etter 48 timer (12) eller 72 timer (20) etter endt infusjon.

Fibatider

Eptifibatide er et syklisk heptapeptid som er basert på barbourin, virkestoffet i giften fra klapperslangen *Sistrurus m barbouri*. Barbourin tilhører en klasse giftpeptider som virker ved å hemme integriner, såkalte disintegriner. Til forskjell fra andre disintegriner er barbourin svært spesifikk for GP IIb/IIIa reseptoren (23). Barbourin inneholder en KGD-sekvens (Lys-Gly-Asp) som passer i den ligandbindende lommen som gjenkjenner RGD-sekvenser (beskrevet over). Eptifibatide er modifisert ved at aminosyren Lysin i denne sekvensen er byttet ut med homo-Arginin. Dette gjør eptifibatide svært spesifikk for GP IIb/IIIa reseptoren. Eptifibatide er et lavmolekylært medikament, med molekylvekt 800 D. (20) Handelsnavnet er Integrilin og er FDA godkjent som tillegg til heparin og acetylsalisylsyre både ved PCI og akutte koronare syndromer uten PCI-behandling (19).

Reseptorbinding: Eptifibatide hemmer GP IIb/IIIa reseptoren ved å binde seg reversibelt til den ligandbindende lommen på reseptoren, og er en konkurrerende hemmer av vWF- og fibrinogenbinding til reseptoren. Affiniteten for reseptoren er betydelig lavere enn abciximabs, $K_D = 120$ nM (20). På grunn av denne lave affiniteten for reseptoren trengs det høyere plasmakonsentrasjon av eptifibatide enn hva tilfellet er for abciximab for å få en tilfredsstillende reseptorblokkade (12).

Farmakokinetikk: Også dette medikamentet administreres intravenøst, med en bolusdose og deretter kontinuerlig infusjon. Denne infusjonen kan vare opptil 72 timer, ved PCI bør infusjonstiden være rundt 24 timer (19). Bundet eptifibatide vil raskt dissosiere fra GP IIb/IIIa reseptoren, men det vil være en betydelig ubundet fraksjon av medikamentet i plasma gjennom hele infusjonsperioden. Dermed kompenseres den raske dissosiasjonen med at nye eptifibatidemolekyler bindes til reseptoren (20).

Halveringstiden i plasma er ca. 2,5 timer, og den platehemmende effekten avtar raskt etter endt infusjon. Eliminasjonen skjer for det meste gjennom nyrene (23).

Fibaner

Tirofiban (handelsnavn Aggrastat) er FDA godkjent som et tillegg til heparin og acetylsalisylsyre ved akutte koronare syndromer og ved PCI (19).

Oppbygning: Dette er ikke et peptid men et tyrosinderivat som etterligner RGD-sekvensen som er funnet på fysiologiske ligander for GP IIb/IIIa reseptoren. Molekylvekten er 495 D.

Reseptorbinding: Tirofiban vil i likhet med eptifibatide bindes i den ligandbindende lommen på GP IIb/IIIa reseptoren og er en konkurrerende hemmer av reseptorbinding av vWF og fibrinogen.

Affiniteten for reseptoren er betydelig høyere enn for eptifibatide ($K_D = 15 \text{ nM}$). Også tirofiban er spesifikk for GP IIb/IIIa reseptoren, selv om det er rapportert at det også kan binde integrin $\alpha_v\beta_3$ med svært lav affinitet (20).

Farmakokinetikk: Som de to andre GP IIb/IIIa reseptor antagonistene administreres også tirofiban intravenøst med en bolusdose med påfølgende infusjon, som varer 12 – 24 timer (19). Den har i likhet med eptifibatide en raskt innsettende effekt som også vil avta raskt etter endt infusjon. Også tirofiban dissosierer raskt fra reseptoren, halveringstiden for dette er 11 sekunder. Halveringstiden for tirofiban løst i plasma er ca. 1,5 - 2 timer, og eliminasjonen skjer hovedsakelig gjennom nyrene, men noe skilles også ut med galle. For både tirofiban og eptifibatide gjelder det at hemostasen fungerer normalt igjen om lag 4 timer etter endt infusjon (20).

Sammenligning av farmakologiske egenskaper med andre platehemmere

GP IIb/IIIa reseptor antagonist har en fundamentalt annen virkningsmekanisme enn andre platehemmere. I stedet for å hemme blodplateaktivering virker medikamentet primært utenfor platene ved å konkurrere med ligander som fibrinogen og vWF om å binde reseptoren. (20)

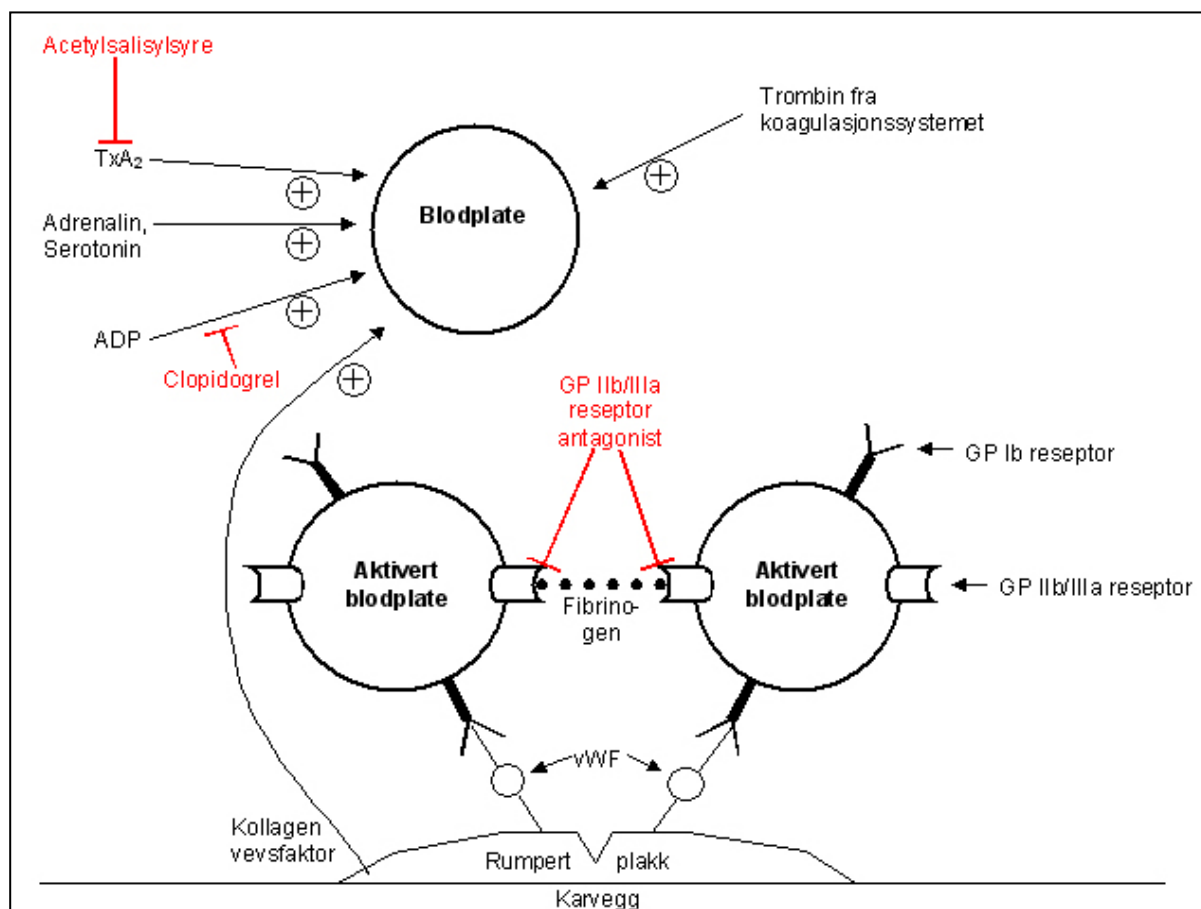


Fig. 5. Faktorene som aktiverer blodplater og virkningsmekanismene til blodplatehemmerne acetylsalisylsyre, ADP antagonisten clopidogrel og GP IIb/IIIa reseptor antagonist. Basert på figur i: Agah R, Plow E F, Topol E J. GPIIb-IIIa antagonists. I: Michelson A D, red. Platelets. USA: Elsevier Science, 2002. s. 769-785.

Virkningsmekanismen til GP IIb/IIIa reseptor antagonister og andre platehemmere er illustrert i figur 5. Siden GP IIb/IIIa reseptor antagonister direkte hindrer blodplatene i å danne stabile kontakter med hverandre og karveggen, har de et potensial som svært potente platehemmere. I kliniske studier med parenteral administrasjon har man etterstrebet å blokkere >80% av reseptorene, noe som fører til >80% redusert aggregasjon av aktiverte blodplater (12). De eksakte tallene er avhengig av antall GP IIb/IIIa reseptorer, som igjen er avhengig av antall blodplater og graden av blodplateaktivering (20). Til sammenligning vil acetylsalisylsyre og en ADP-reseptor antagonist i konsentrasjoner på ca 20 μ M hemme aggregasjonen henholdsvis ca 10% og 30% (12). Den kraftige platehemmende effekten er bakgrunnen for at risikoen for blødninger er hoverbekymringen ved bruk av GP IIb/IIIa reseptor antagonister, og medikamentet har et smalt terapeutisk vindu. Det betyr at fullstendig blokade av reseptoren kan føre til alvorlige blødninger. Derfor bør ikke blodplatene mettes med medikamentet, konsentrasjonen medikament må titreres til et nivå der den antitrombotiske effekten er optimal, samtidig som hemostasen ikke må hemmes totalt (20).

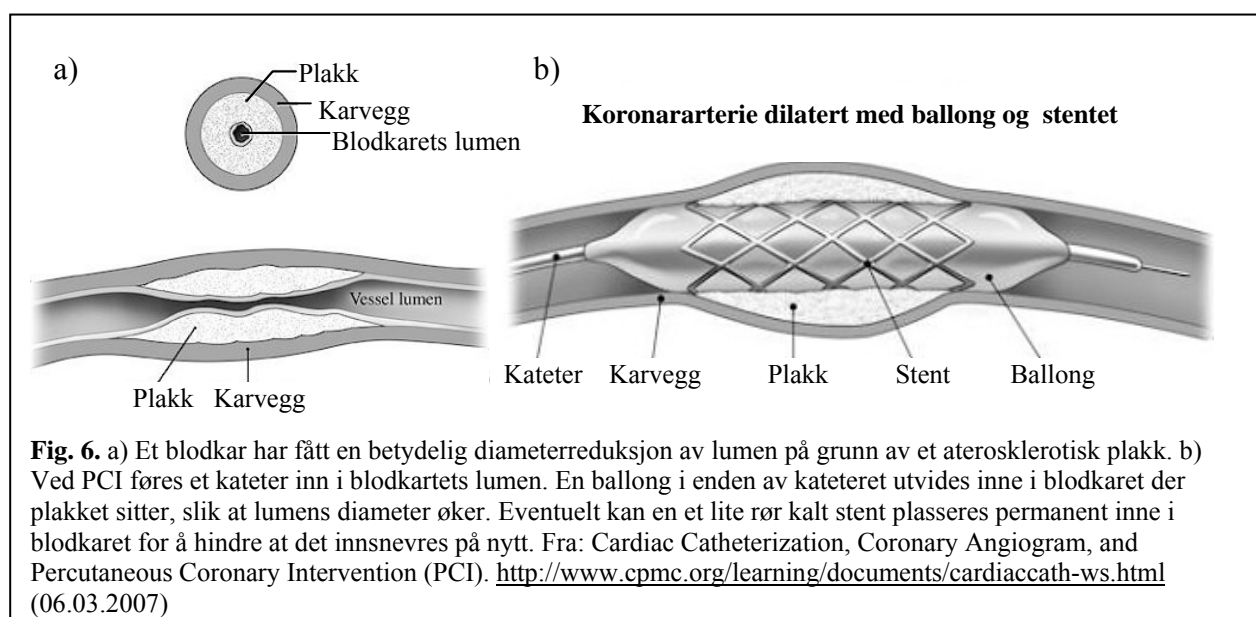
Selv med de relativt korte tidsperiodene disse medikamentene brukes har noen, men ikke alle studier vist en høyere frekvens av alvorlig blødning enn for kontrollgruppen som får heparin samt acetylsalisylsyre og/eller en ADP-reseptor antagonist (19). Andre peker derimot på at dette var tilfelle i de tidlige studiene, og at man med nye metoder som blant annet redusert dose heparin ikke observerer flere alvorlige blødninger enn kontrollgruppen (25).

Effekt av GP IIb/IIIa reseptor antagonister i kliniske studier

Effekt ved PCI

Siden oppdagelsen av at et antistoff kunne blokkere GP IIb/IIIa reseptoren (18), er det utført mye forskning for å finne potente, men sikre, GP IIb/IIIa antagonister med tanke på å redusere mortalitet og morbiditet ved hjerte/karsykdom. Noen av disse medikamentene er prøvet ut i store kliniske kontrollerte randomiserte forsøk, og man har etter hvert et betydelig datagrunnlag for å vurdere den kliniske effekten av disse medikamentene.

GP IIb/IIIa antagonister ble først forsøkt brukt klinisk ved såkalt høyrisiko PCI (16). PCI med stenting er forklart i figur 6. Slike inngrep, med eller uten stenting, innebærer en betydelig risiko for perforasjon av karveggen, ruptur av aterosklerotiske plakk og dermed trombedannelse (26). Den gevinsten man fant da medikamentet ble brukt under PCI førte til at det ble forsøkt i flere kliniske settinger, som elektiv PCI, ustabil angina og non-ST elevasjons myokard infarkt (NSTEMI) samt cerebrovaskulær sykdom og akutt hjerteinfarkt (16, 26, 27).



I det følgende vil noen viktige studier bli gjennomgått og den kliniske effekten av GP IIb/IIIa antagonister i ulike kliniske situasjoner drøftet:

EPIC studien (Evaluation of c7E3 for Prevention of Ischemic Complications) var den første til å ta i bruk en GP IIb/IIIa antagonist i en klinisk praksis (28). Her ble fab fragmentet c7E3, senere kalt abciximab (16), gitt intravenøst til pasienter behandlet med PCI med høy risiko for iskemiske komplikasjoner, det vil si akutt hjerteinfarkt, postinfarkt angina, ustabil angina, høy risiko angiografisk eller klinisk etter kriterier fra American Heart Association. 2099 pasienter ble dobbeltblindt randomisert til tre grupper: En placebogruppe, en gruppe som fikk en bolusdose abciximab, den siste gruppen fikk bolusdose abciximab og infusjon i 12 timer. Alle pasientene fikk standardbehandling med acetylsalisylsyre og heparin. De primære endepunktene som ble målt var død, hjerteinfarkt uten dødelig utgang, koronar bypass operasjon, ny PCI med eller uten stenting, eller innsetting av ballong pumpe i aorta etter 30 dager. Man fant en gradert effekt av abciximab i behandlingsgruppene. Abciximab bolus alene førte til en ikke-signifikant reduksjon i insidensen av endepunktene. Bolus og kontinuerlig infusjon av abciximab gav en reduksjon i hyppigheten av endepunktene fra 12,8% til 8,3%, $P=0,008$. Det gir absolutt risikoreduksjon (ARR) 4,5% og relativ risikoreduksjon (RRR) 35%. Effekten var lik for hvert av de viktigste endepunktene, og for undergrupper av pasienter med tanke på kjønn og alder. Både større og mindre blødninger var mer hyppig i behandlingsgruppene, primært på punksjonsstedet i a. femoralis. Dette gav imidlertid ikke noen forskjell i livstruende komplikasjoner mellom behandlingsgruppene og placebogruppen. (28)

Oppfølgingsstudier utført etter 6 måneder og 3 år viste fortsatt effekt av abciximab. Ved 6 måneder var hyppigheten av endepunktene redusert fra 35,1% til 27,0% (ARR=8,1%, RRR=23% $P<0,004$). Ved 3 år var insidensen redusert fra 47,2% til 41,1% (ARR=6,1%, RRR=13% $P=0,009$). Effekten man så i EPIC studien førte til at FDA godkjente abciximab til bruk ved PCI. (16)

EPILOG studien (Evaluation of PTCA to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa Blockade) ble igangsatt for å se om effekten i EPIC kun gjaldt høyrisiko-pasienter, eller om alle pasienter har nytte av abciximab ved PCI. Dessuten ville man se om man kunne få ned antall blødninger ved å redusere dosen heparin. Alle pasienter >21 år som gjennomgikk elektiv eller akutt PCI hvor mållesjonen hadde en diameterreduksjon på minst 60% ble inkludert. Siden EPIC studien hadde gitt en klart gunstig effekt av abciximab ved akutt myokard iskemi, ble pasienter med hjerteinfarkt eller ustabil angina med EKG-forandringer siste 24 timer ekskludert fra studien. Pasientene ble randomisert til tre behandlingsgrupper, placebogruppen fikk standard dose heparin, en gruppe fikk standard dose heparin sammen med bolus og infusjon av abciximab, mens den siste gruppen fikk redusert dose heparin sammen med bolus og infusjon av abciximab. Endepunktene var de samme som i EPIC studien, bare noe forenklet. Forsøket ble stoppet etter 2792 pasienter da man så en klar klinisk gevinst ved bruk av abciximab. Man så da at insidensen av endepunktene 30 dager etter PCI var 11,7% i placebogruppen mot 5,4% i gruppen som fikk abciximab og standard dose heparin ($P<0,0001$) og 5,2% i gruppen som fikk abciximab og redusert dose heparin ($P<0,0001$). ARR var henholdsvis 6,3% og 6,5%, RRR 54% og 56%. Det var ingen signifikant forskjell i antall blødninger mellom placebogruppen og gruppen som fikk abciximab og redusert dose heparin, men i gruppen som fikk standard dose heparin og abciximab ble det observert flere mindre blødninger. (29)

Oppfølging etter 6 måneder viste en statistisk signifikant 31 % relativ reduksjon av endepunktene i begge behandlingsgruppene i forhold til placebogruppen (16).

Denne studien ble fulgt opp av EPISTENT studien (Evaluation of Platelet Inhibition in Stenting). Siden EPIC og EPILOG studiene var gjennomført hadde det blitt oppdaget at rutine stenting ved PCI gav bedre langtidsresultater. Siden bare <1% og 13% av pasientene i EPIC

og EPILOG hadde blitt stentet, ble det usikkert hvilken effekt abciximab hadde ved rutine stenting. EPISTENT ble designet for å undersøke dette. (16)

2399 pasienter ble randomisert til tre grupper; stenting og placebo, stenting og abciximab samt ballong dilatasjon og abciximab. Det var to grupper av endepunkter; død eller hjerteinfarkt innen 30 dager og behov for akutt revaskularisering innen 30 dager. Død og hjerteinfarkt innen 30 dager forekom med en insidens på 10,8 % i kontrollgruppen mot 5,3% i gruppen som fikk stent og abciximab ($P<0,001$) og 6,9% i gruppen som fikk ballong dilatasjon og abciximab ($P=0,007$). Behov for revaskularisering ved 6 måneder var signifikant høyere i gruppen som ikke ble stentet. Konklusjonen ble at abciximab reduserer død og hjerteinfarkt ved PCI både med og uten stenting. Ved 6 måneder gir koronar stenting gir den beste beskyttelsen mot restenose. (30) Et interessant funn var at blant pasienter med diabetes fikk signifikant færre restenoser med behandlingen stent og abciximab enn med stent og placebo (16).

Effekten som ble demonstrert med abciximab banet vei for flere forsøk med lavmolekylære GP IIb/IIIa antagonist. IMPACT-II (Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II) var en studie som så på effekten av eptifibatide gitt ved PCI. Denne studien viste ikke signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene og placebogruppen for endepunktene (død, hjerteinfarkt og ny revaskularisering/stenting) ved 30 dager, bortsett fra en reduksjon fra 11,6% til 9,1% ($P=0,035$), observert ved såkalt "treatment-received" analyse. Dette innebærer at man analyserer resultatene med tanke på hvilken behandling pasientene faktisk fikk og ikke hvilken gruppe de ble randomisert til i utgangspunktet. Dermed mister man randomiseringen i forsøket, og relevansen av resultatene blir vanskelig å vurdere. Det var heller ingen signifikante forskjeller på gruppene etter 6 måneder eller med tanke på antall blødninger eller hjerneslag under behandlingen. Effekten ble observert som betydelig lavere ved 30 dager enn ved EPIC studien (RRR 13-19% vs. 35%) og det var ingen effekt etter 6 måneder. Dessuten så man ingen dose-respons sammenheng i studien. (31)

Nye studier viste imidlertid at doseringen i IMPACT-II kun hadde gitt 30-50% GP IIb/IIIa reseptorblokkade, langt mindre enn 80% som ble ansett som nødvendig for gunstig effekt. Det ble derfor iverksatt en ny studie, ESPIRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy), hvor dosen eptifibatide ble økt, og hvor man også kun inkluderte pasienter som ble behandlet med koronar stenting. Endepunktene var død, hjerteinfarkt eller revaskulering ved 48 timer og 30 dager. Studien ble avbrutt etter 2064 pasienter da effekten i behandlingsgruppen ble for stor til at studien ikke kunne fortsette. Endepunktene etter 48 timer var redusert fra 10,5% i placebogruppen til 6,6% i behandlingsgruppen ($P=0,0015$), som gir ARR=3,9% og RRR=37%. Etter 30 dager var endepunktene redusert fra 10,5% til 6,8%, som gir ARR=3,7% og RRR=35%. Større blødninger var hyppigere i behandlingsgruppen, men forekom med en insidens på <1,5%. Det ble dermed på nytt vist at GP IIb/IIIa reseptor antagonist er mer effektive enn konservativ strategi ved PCI. (32) Dessuten så man at eptifibatide gir en relativ risikoreduksjon på høyde med abciximab, selv om studien ikke var designet for å sammenligne effekten av de to medikamentene (16).

RESTORE (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis) var den første store studien hvor tirofiban ble forøkt ved PCI. Her var død, hjerteinfarkt, revaskularisering med eller uten stenting samt koronar bypass operasjon endepunkter. Her så man en statistisk signifikant reduksjon av endepunktene ved 2 og 7 dager, men ikke etter 30 dager (33) eller 6 måneder (16).

Det oppstod dermed usikkerhet om tirofiban hadde dårligere langtidseffekt enn abciximab, som hadde vist fordelaktig langtidseffekt i flere studier. TARGET studien (Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial) ble designet for å vise at tirofiban ikke har

dårligere effekt enn abciximab. Dette var den første studien hvor effekten av to GP IIb/IIIa reseptor antagonister ble sammenlignet. Endepunktene var død, hjerteinfarkt eller revaskularisering innen 30 dager. Disse var mer hyppige i gruppen som fikk tirofiban enn i gruppen som fikk abciximab, 7,6% vs. 6,0% ($P=0,038$). Forskjellen var konsistent for de ulike endepunktene og for de ulike subgruppene av pasienter, bortsett fra pasienter som ble stentet for andre årsaker enn akutt koronar syndrom. Store blødninger var ikke signifikant forskjellig mellom gruppene, men mindre blødninger var mer hyppig i gruppen som fikk abciximab. Det var dermed vist at tirofiban gir mindre beskyttelse mot alvorlige iskemiske hendelser ved PCI enn abciximab. (34) Men disse resultatene kan ikke uten videre overføres til andre lavmolekylære GP IIb/IIIa reseptor antagonister, som eptifibatide (16).

I en studie fra The Cochrane Collaboration fra 2001 er det gjort en metaanalyse av alle tilgjengelige randomiserte kontrollerte forsøk som sammenligner GP IIb/IIIa reseptor antagonister med standard behandling ved PCI. Til sammen er 14 studier inkludert, blant annet studiene nevnt over. Det samlede datagrunnlaget er på 17 788 pasienter. Bruk av GP IIb/IIIa reseptor antagonister var assosiert med redusert mortalitet ved 30 dager vist ved odds ratio (OR) = 0,71 (95% konfidensintervall (KI) 0,52-0,97). ARR var 0,44%. Ved 6 måneder fant man imidlertid ingen signifikant redusert mortalitet, OR=0,85 (95% KI 0,66-1,11). Mortalitet eller hjerteinfarkt var redusert både ved 30 dager og 6 måneder for pasienter som fikk GP IIb/IIIa reseptor antagonister: OR 0,62 (0,55-0,70) og 0,65 (0,58-0,73). ARR var henholdsvis 3,1% og 3,8%. Alvorlig blødning var imidlertid mer vanlig i behandlingsgruppene med insidens 1,0% og OR 1,38 (1,04-1,85). Konklusjonen er at GP IIb/IIIa antagonister er sikre og effektive når de brukes ved PCI med eller uten stenting. Redusert dødelighet og insidens av hjerteinfarkt mer enn veier opp for risikoen for alvorlig blødning. Det er også verdt å merke seg at odds ratio for død eller hjerteinfarkt er nesten identiske etter 30 dager og 6 måneder, noe som indikerer en god langtidseffekt av medikamentene. (26)

I denne studien har man imidlertid ikke sammenlignet effekten av ulike typer GP IIb/IIIa reseptor antagonister, så man må ta høyde for at effekten av de ulike medikamentene kan være forskjellig, noe TARGET studien antyder (34).

Effekt ved akutte koronarsyndromer

Da effekten av GP IIb/IIIa antagonister ved PCI ble kjent, ble det interessant å se om medikamentet også kunne være gunstig ved andre tilstander der trombedannelse spiller en sentral rolle. Akutt koronarsyndrom ble da det neste området som ble gjenstand for omfattende forskning.

I CAPTURE studien (C7E3 Anti-Platelet Therapy in Unstable Refractory Angina) ble pasienter som var satt opp til PCI på grunn av angina refraktær mot standard medisinsk behandling behandlet med abciximab 18-24 timer før PCI og en time etter. Studien ble avsluttet etter 1265 pasienter på grunn av effekten man observerte. Man fant en 4,6% ARR og 29% RRR i gruppen som fikk abciximab sammenlignet med kontrollgruppen etter 30 dager ($P=0,012$). Dessuten fant man at insidensen av hjerteinfarkt i tiden før PCI ble redusert fra 2,1% til 0,6% ($P<0,03$). Man så imidlertid ingen signifikant forskjell på gruppene etter 6 måneder. En forklaring på dette er at behandlingen bare varte i 1 time etter PCI og ikke 12 timer som i andre forsøk med abciximab. (35)

Siden man nå så muligheten for en effekt av abciximab uavhengig av PCI, ble en stor studie der abciximab ble brukt i tillegg til standard medisinsk behandling uten samtidig PCI iverksatt. GUSTO IV-ACS (Global Use of Strategies to Open Occludes Coronary Atreries-IV) inkluderte 7800 pasienter med angina minst 5 minutter siste døgn med enten iskemitegn på EKG eller troponinstigning i blod. Pasientene fikk enten bolus og infusjon av abciximab i 48 timer, bolus og infusjon av abciximab i 24 timer med påfølgende infusjon av placebo i 24

timer, eller bolus og infusjon av placebo i 48 timer. Etter behandlingstiden fastsatte man et intervall på minst 12 timer før eventuell PCI kunne gjennomføres, slik at denne behandlingen ble utsatt minst 60 timer. Man fant ingen reduksjon i insidensen av død eller hjerteinfarkt etter 30 dager i behandlingsgruppene, og man konkluderte med at abciximab ikke er effektiv brukt alene ved akutte koronarsyndromer. (36) Årsakene er ikke klarlagt, kanskje har abciximab egenskaper som gjør det uegnet til bruk utenom PCI, eller kanskje PCI ble utsatt for lenge for denne pasientgruppen (16).

Eptifibatide ble forøkt brukt i den medisinske behandlingen ved akutte koronar syndromer i tillegg til standard behandling i PURSUIT studien (Platelet Receptor Suppression Using Integrilin Therapy). 10 498 pasienter med iskemiske brystmerter siste døgn med enten iskemitegn på EKG eller forhøyet CK-MB i serum ble inkludert. De ble randomisert til enten å få eptifibatide infusjon eller placebo i tillegg til standard medisinsk behandling, uavhengig om de også ble behandlet med PCI. Persisterende ST-elevasjoner på EKG var eksklusjonskriterium. Effekten av eptifibatide var moderat; behandlingsgruppen hadde en 1,5% ARR av død eller hjerteinfarkt etter 30 dager (RRR=10%, $P=0,04$). Insidens av blødninger var økt i behandlingsgruppen. (37)

En 6 måneders evaluering viste om lag de samme resultatene som ved 30 dager. Analyse av datamaterialet har vist at pasientene som ble behandlet med PCI hadde klart størst nytte av eptifibatide, RRR=31% ($P=0,01$) mot RRR=7% ($P=0,23$) hos de som kun fikk medisinsk behandling). (16)

Tirofiban er også forsøkt brukt ved akutte koronar syndromer, i studiene PRISM og PRISM-Plus (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management & Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Angina). Pasientene i begge studiene hadde brystmerter sammen med enten EKG forandringer eller CK-MB stigning i plasma, og ble randomisert til enten tirofiban eller heparin behandling. I PRISM-Plus fikk dessuten en gruppe heparin og tirofiban. PRISM studien viste en 1,8% ARR og 32% RRR av død, hjerteinfarkt eller refraktær iskemi etter 48 timer ($P=0,01$), men ingen signifikant effekt etter 30 dager. PRISM-Plus ble stanset da man fant en økt mortalitet etter 7 dager hos pasientene som kun fikk tirofiban. Allikevel var insidensen av død, hjerteinfarkt eller refraktær iskemi ved 7 dager signifikant lavere hos pasientene som fikk tirofiban og heparin enn hos de som fikk heparin alene (12,9% vs. 17,9%, ARR=5,0% , RRR=28% ($P=0,004$)). Gevinsten var opprettholdt etter 30 dager og 6 måneder. Årsaken til den økte dødeligheten ved tirofiban brukt alene beskrives av forskerne som "gåtefull". De antyder at den sannsynligvis skyldes tilfeldigheter da antall dødsfall i gruppen som fikk kun tirofiban og placebogruppen var så lave som henholdsvis 16 og 4. (38, 39) Også i denne studien så man at de som gjennomgikk PCI hadde størst effekt av GP IIb/IIIa reseptor antagonist (RRR= 42% mot 23% ved kun medisinsk behandling) (16).

En fjerde lavmolekylær GP IIb/IIIa reseptor antagonist, lamifiban, er også brukt i randomiserte kontrollerte fase III forsøk ved akutte koronar syndromer. En studie med kun 365 pasienter viste at lamifiban gir signifikant lavere insidens av død, hjerteinfarkt eller akutt revaskularisering etter 30 dager. (40) En annen viste signifikant lavere forekomst av død eller hjerteinfarkt etter 6 måneder, men ikke etter 30 dager, og forskerne kan derfor ikke gi sikre konklusjoner (41). Medikamentet har ikke blitt tatt i bruk i klinisk praksis.

Alt i alt gir studiene beskrevet over et noe uklart bilde av effekten av GP IIb/IIIa reseptor antagonister ved akutte koronarsyndromer. Studier har vist at abciximab ikke er effektiv, at eptifibatide har en moderat effekt hvor de som fikk PCI hadde mest gevinst, og at tirofiban kan være effektiv men muligens også assosiert med økt dødelighet. (16, 36, 37, 38, 39). Lamifiban har en uklar effekt (41).

En metaanalyse fra The Cochrane Collaboration med samlet pasientgrunnlag på over 30 000 konkluderer med at GP IIb/IIIa reseptor antagonister er sikre i bruk ved ustabil angina

og NSTEMI, men langt mindre effektive enn ved PCI. Etter 30 dager fant man en 1,3% absolutt reduksjon av død eller hjerteinfarkt i behandlingsgruppen ($P=0,02$), en effekt som var opprettholdt etter 6 måneder ($ARR=1,3\%$, $P=0,02$). Man fant imidlertid ingen signifikant effekt etter 30 dager eller 6 måneder når endepunktet var kun død. Videre fant man at større blødninger var signifikant mer hyppig ved behandling med GP IIb/IIIa reseptor antagonist, men den absolutte økningen er bare 0,1%. (26)

Effekt ved cerebrovaskulær sykdom

Effekten av GP IIb/IIIa antagonist ved trombotiske/emboliske hjerneslag er vurdert i en metaanalyse fra The Cochrane Collaboration fra 2006. Pasienter hvor behandlingen ble satt i gang innen 6 timer etter symptomdebut ble inkludert. Kun to studier med til sammen 474 pasienter møtte kvalitetskravene for inklusjon, og abciximab ble brukt i begge. Endepunkter var død og "avhengighet", altså så nedsatt funksjon etter hjerneslag at man er avhengig av hjelp fra andre. Behandlingsgruppene hadde en noe lavere insidens av død og avhengighet, men dette var ikke statistisk signifikant. Symptomatiske intrakranielle blødninger og større ekstrakranielle blødninger var også hyppigere enn i placebogruppene, men heller ikke statistisk signifikant. (27)

Effekt ved peroral behandling

Den kliniske effekten som er observert ved intravenøs behandling med GP IIb/IIIa reseptor antagonist har ført til at man også har forsøkt å finne gode former for peroral administrasjon av disse medikamentene. Perorale medikamenter kan teoretisk ha flere gunstige sider: Siden de intravenøse GP IIb/IIIa reseptor antagonistene inaktiveres relativt raskt, kan man tenke seg at de i peroral form kan være aktive i blodbanen lenger og dermed beskytte bedre mot trombedannelser. Dessuten vil administrasjonen av medikamentet være mye enklere å gjennomføre, og de gir mulighet for langvarig medisinerings, med tilsvarende mulighet for langvarig beskyttelse. Fire medikamenter er forsøkt brukt i større fase III forsøk, nemlig sibrافiban, xemilofiban, orbofiban og lotrafiban. Disse er såkalte prodrugs som omdannes til aktive metabolitter som hemmer GP IIb/IIIa reseptoren. (16)

En metaanalyse med over 33 000 pasienter hvor tre av medikamentene (sibrافiban, xemilofiban og orbofiban) er inkludert viser skuffende resultater: medikamentene gir signifikant økt mortalitet og signifikant økt insidens av større blødninger (42).

Et randomisert kontrollert forsøk der lotrafiban er brukt viser også signifikant økt dødelighet i behandlingsgruppen (43). I studien der orbofiban ble brukt, la man opp til lavdosebehandling i 1 år etter akutte koronarsyndromer. Denne studien ble stanset på grunn av en uventet høy mortalitet i den ene behandlingsgruppen, og man har ingen sikre data som tyder på gunstig effekt ved langvarig kontinuerlig behandling med disse medikamentene. (16)

Diskusjon

Det siste og avgjørende trinnet i blodplateaktiveringen er aktiveringen av GP IIb/IIIa reseptoren (16). En rekke ulike stimuli kan aktivere blodplatene og påvirke ulike intracellulære signalveier. Disse forenes sannsynligvis i signalveien hvor GP IIb/IIIa reseptoren aktiveres. (13) Derfor vil medikamenter som hemmer denne reseptoren kunne ha en sterk platehemmende og antitrombotisk effekt (16).

Medikamentene abciximab, eptifibatide og tirofiban er brukt ved PCI og akutte koronar syndromer i store randomiserte kontrollerte forsøk. En metaanalyse har vist at GP IIb/IIIa reseptor antagonist brukt ved PCI gir signifikant lavere mortalitet enn placebo etter 30 dager, og signifikant lavere insidens av død eller hjerteinfarkt etter både 30 dager og 6

måneder. Alvorlig blødning var også signifikant hyppigere med medikamentet, men utgjorde bare en absolutt økning på 0,1%. Dette mer enn veies opp av behandlingseffekten. I studien er effekten av GP IIb/IIIa reseptor antagonister vurdert samlet sett. (26) Det er imidlertid ikke vurdert om de enkelte medikamentene kan ha ulik behandlingseffekt. Resultatene fra TARGET studien viser at abciximab er signifikant bedre enn tirofiban for å beskytte mot kardiovaskulære hendelser ved PCI (34). Disse resultatene kan ikke uten videre overføres til eptifibatide, og eptifibatide kan vise til risikoreduksjoner på høyde med det som er observert for abciximab ved PCI i kliniske forsøk (32). Det trengs derfor nye, randomisert kontrollerte forsøk der alle tre medikamentene sammenlignes for å kunne si sikkert om de har ulik behandlingseffekt. Det finnes ingen konsistente resultater som tilsier en effekt på langsiktig restenose hos ikke-diabetikere etter behandling med GP IIb/IIIa reseptor antagonister, men abciximab har muligens en slik effekt hos diabetikere ved stenting. Her er det igjen behov for forsøk som sammenligner alle medikamentene for å avdekke eventuelle signifikante forskjeller i effekt. (44) Flere teorier er foreslått for å forklare den signifikant bedre effekten ved abciximab fremfor tirofiban som ble funnet i TARGET studien. Her er det pekt på at abciximab er det eneste av de tre medikamentene som også kan binde seg til andre reseptorer. Den binder seg til β_3 delen av integrin $\alpha_v\beta_3$ på celler i karveggen med høy affinitet og til Mac-1 reseptoren (integrin $\alpha_M\beta_2$) på leukocytter med lav affinitet. Det er ikke kjent om dette påvirker trombedannelsen signifikant. (20) Dessuten er det vist at virkningen av abciximab avtar langsomt (20), og gir fortsatt 50 % blodplatehemming 24 timer etter endt infusjon. Her har de lavmolekylære medikamentene nesten ingen slik effekt. (16) Abciximab har sannsynligvis et annet, men ukjent bindingssted på GP IIb/IIIa reseptoren enn eptifibatide og tirofiban, som binder seg til den ligandbindende lommen. Det er foreslått at abciximab sterisk hindrer ligandbinding. (20) Det er mulig at dette også bidrar til å gi medikamentene ulik effekt.

Et annet spørsmål er om behandlingsgevinsten man ser i studiene rettferdiggjør de høye kostnadene som er forbundet med medikamentet, rapportert til mellom US \$ 400 og US \$ 1500 per pasient ved PCI (1999 verdien beregnet i 2001). Dette er avhengig av type medikament, dose og behandlingstid. Kostnaden per dødsfall eller hjerteinfarkt som hindres er beregnet til mellom US \$10,500 og US \$ 37,000, avhengig av medikament. Beregninger viser at abciximab kan være minst like kostnadseffektiv som de fleste andre aksepterte behandlingsmetoder. (45) Det er også vist god kostnadseffektivitet ved bruk av eptifibatide ved PCI (46).

Som medisinsk behandling ved akutte koronarsyndromer (ustabil angina og NSTEMI) har studier vist at GP IIb/IIIa reseptor antagonister har mindre fordelaktig og robust effekt enn ved PCI. En metaanalyse har vist signifikant lavere insidens av død eller hjerteinfarkt etter 30 dager og 6 måneder, men kun død var ikke signifikant redusert etter 30 dager eller 6 måneder. Dessuten tyder analyse av studiene på at det er en sterk positiv interaksjon mellom effekt av GP IIb/IIIa reseptor antagonister og PCI, altså at de som ble behandlet med PCI profiterte mest på GP IIb/IIIa antagonister. Dette tyder på at medikamentene har en bedre effekt ved PCI enn som medisinsk behandling ved akutte koronarsyndromer. Tatt i betraktning at behandlingen er kostbar trengs ytterligere forskning for å identifisere høyrisiko pasientgrupper som kanskje kan tjene mest på denne behandlingen. (26) Også ved akutte koronarsyndromer er det mulig at de ulike medikamentene har ulik effekt. En stor studie har vist at abciximab ikke er effektiv ved akutte koronarsyndromer, mens eptifibatide har vist en moderat effekt og tirofiban delvis har vist seg å ha en gunstig effekt (36, 37, 38, 39). Det er ikke kjent hva som de eventuelle farmakologiske årsakene til dette (16).

I tillegg til PCI og akutte koronar syndromer har mange studier sett på muligheten for å finne nye indikasjoner der GP IIb/IIIa reseptor antagonister har gunstig effekt. Det er foreløpig ikke tilstrekkelig grunnlag for å kunne anbefale GP IIb/IIIa reseptor antagonister

ved trombotisk/embolisk hjerneslag. Man trenger et større datamateriale å basere anbefalingene på, og flere studier er underveis. (27) Ved akutt hjerteinfarkt er det vist at GP IIb/IIIa reseptor antagonist gir signifikant lavere insidens av død, hjerteinfarkt eller behov for akutt revaskularisering. Som medisinsk reperfusjonsbehandling har man imidlertid ikke sett slike effekter, og det anses som tvilsomt om GP IIb/IIIa reseptor antagonist kan få en plass i denne behandlingen. (16)

Flere teorier har blitt foreslått for å forklare de skuffende resultatene i forsøk der perorale GP IIb/IIIa reseptor antagonist er brukt. En forklaring er at peroral behandling gir ustabile nivåer av aktive metabolitter i blod og at doseringen har vært for lav. Man har ofte tilstrebet 20%-50% platehemming, mens man ved parenteral behandling har ligget på over 80%. (16) Det er imidlertid vist i flere fase II studier at en så høy kronisk blodplatehemming fører til en uakseptabel økning i antall alvorlige blødninger, og kan dermed vanskelig ha en gunstig klinisk effekt. (47). Kanskje har det hatt betydning at gruppen pasienter ved disse studiene jevnt over ser ut til å ha et lavere risikonivå enn pasientene som ble behandlet parenteralt. Dette illustreres for eksempel med at det var en lavere insidens av endepunkter i disse studiene enn i de fleste studiene med parenterale medikamenter. Dessuten er det mulig at langvarig blokade av GP IIb/IIIa reseptoren har skadelige effekter man ikke ser ved kortvarige infusjoner av medikamentet. Dette kan både dreie seg om trigging av en skadelig immunrespons og en utside-inn signalering ved kronisk reseptor blokade som fører til en paradoksalt blodplateaktivering. (16) Dessuten kan muligens medikamentene bidra til økt trombindannelse (47). En indikasjon på de sistnevnte mekanismene er at av de som ble behandlet med orbofiban kontinuerlig var nye trombedannelser den dominerende dødsårsaken. På tross av disse nedslående resultatene foregår flere studier der man prøver å få frem nye andregenerasjons perorale GP IIb/IIIa reseptor antagonist, som med andre farmakodynamiske egenskaper kanskje vil vise seg mer effektive. (16)

Litteraturhenvisninger

1. Bhatt D L, J J Badimon. Definition of atherothrombosis. I: Topol E J. Atlas of atherothrombosis. London: Current Medicine Group Ltd, 2004. s. 1-22.
2. Brosstad F. Trombosemekanismene. I: Stokke O. Klinisk biokjemi og fysiologi. 2. utg. Oslo: Gyldendal akademisk, 2000. s. 37-40.
3. Drouet L, Tedgui A. Role of platelets in atherothrombosis. I: Topol E J. Atlas of atherothrombosis. London: Current Medicine Group Ltd, 2004. s. 23-60.
4. Plow B F, Abrams C S. The molecular basis for platelet function. I: Hoffman R, red, Benz E, Shattil S et. al. Hematology: basic principles and practice. 4. utg. New York: Churchill Livingstone, 2004. s. 1881-1898.
5. Shear – Wikipedia, the free encyclopedia. <http://en.wikipedia.org/wiki/Shear> (14.01.2006)
6. Shear Stress – Wikipedia, the free encyclopedia. http://en.wikipedia.org/wiki/Shear_stress (14.01.2006)
7. Shear Rate – Wikipedia, the free encyclopedia. http://en.wikipedia.org/wiki/Shear_rate (14.01.2006)
8. Rauch U, Osende J I, Fuster V et al. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. Ann Intern Med. 2001; 134: 224-238.
9. Savage B, Ruggeri Z M. Platelet formation in flowing blood. I: Michelson A D, red. Platelets. USA: Elsevier Science, 2002. s. 215-228.
10. Brosstad F. Hemostasemekanismene. I: Stokke O. Klinisk biokjemi og fysiologi. 2. utg. Oslo: Gyldendal akademisk, 2000. s. 23-36.

11. Crowther M A, Ginsberg J S. Arterial Thromboembolism. I: Hoffman R, red, Benz E, Shattil S et. al. Hematology: basic principles and practice. 4. utg. New York: Churchill Livingstone, 2004. s. 2241-2248.
12. Leclerc J R. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: Lessons learned from clinical trials and future directions. Crit Care Med 2002; 30: 332-340.
13. Hato T, Ginsberg M H, Shattil S J. Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$. I: Michelson A D, red. Platelets. USA: Elsevier Science, 2002. s. 105-116.
14. Kulkarni S, Dopheide S M, Yap C L, et al. A revised model of platelet aggregation. J. Clin. Invest. 2000; 105: 783-791.
15. Kamata T, Takada Y. Platelet Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ -ligand interactions: What can we learn from the structure? Int. J. Hematol. 2001; 75: 382-389.
16. Agah R, Plow E F, Topol E J. GPIIb-IIIa antagonists. I: Michelson A D, red. Platelets. USA: Elsevier Science, 2002. s. 769-785.
17. Gogstad G O, Brosstad F, Krutnes M, et al. Fibrinogen-binding properties of the human platelet glycoprotein IIb-IIIa complex: A study using crossed-radioimmuno-electrophoresis. Blood 1982; 60: 663-671.
18. Collier B S, Peerschke E I, Scudder L E, et al. A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produces a thrombasthenic-like state in normal platelets and binds to glycoprotein IIb and/or IIIa. L. Clin. Invest.; 72: 325-338.
19. Rosove M H. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Best Practice & Research Clinical Haematology 2004; 17: 65-76.
20. Schör K, Weber A A. Comparative pharmacology og GP IIb/IIIa antagonists. Journ. of thrombosis and thrombolysis 2003; 15: 71-80.
21. CancerWEB: On-line Medical Dictionary. <http://cancerweb.ncl.ac.uk/cgi-bin/omd?chimeric+antibody> (14.01.2006)
22. Berulfsen B, Gundersen D. Fremmedord blå ordbok. 16. utg. Oslo: Kunnskapsforlaget, 2003.
23. Kleiman N S. Pharmakinetics and pharmanodynamics of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. Am Heart J 1999; 138: 263-275.
24. Cancer WEB: On-line Medical Dictionary. <http://cancerweb.ncl.ac.uk/cgi-bin/omd?query=steric> (14.01.2006)
25. Topol E J, Byzova T V, Plow E F. Platelet GPIIb-IIIa blockers. Lancet 1999; 353: 227-231.
26. Bosch X, Marrugat J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers for percutaneous coronary revascularization, and unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD002130. DOI: 10.1002/14651858.CD002130.
27. Ciccone A, Abraha I, Santilli I. Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD005208. DOI: 10.1002/14651858.CD005208.pub2.
28. The EPIC Investigators. Use of a Monoclonal Antibody Directed against the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor in High-Risk Coronary Angioplasty. N. Engl. J Med. 1994; 330: 956-961.
29. Topol E J, Califf R M, Lincoff A M et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. N. Engl. J Med. 1997; 336: 1689-1696.
30. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloonangioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. Lancet 1998; 352: 87-92.

31. The IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997; 349: 1422–28.
32. The ESPIRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2037–44.
33. The RESTORE Investigators. Effects of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Blockade With Tirofiban on Adverse Cardiac Events in Patients With Unstable Angina or Acute Myocardial Infarction Undergoing Coronary Angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 1445–53.
34. Topol E J, Moliterno D J, Herrmann H C et al. Comparison of Two Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors, Tirofiban and Abciximab, for the Prevention of Ischemic Events with Percutaneous Coronary Revascularization. *N. Eng. J. Med.* 2001; 344: 1888–94.
35. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429–35.
36. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915–24.
37. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 436–443.
38. The PRISM Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1498–1505.
39. The PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1488–97.
40. Theroux P, Kouz S, Roy L et al. Platelet membrane receptor glycoprotein IIb/IIIa antagonism in unstable angina. The canadian lamifiban study. *Circulation* 1996; 94: 899–905.
41. The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 1998; 97: 2386–95.
42. Chew D P, Bhatt D L, Sapp S. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. A Meta-Analysis of Phase III Multicenter Randomized Trials. *Circulation* 2001; 103: 201–206.
43. Topol E J, Easton D, Harrington R A et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 399–406.
44. Popma J J, Ohman E M, Weitz J et al. Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Chest* 2001; 119: 321S–336S.
45. Hillegass W B, Newman A R, Raco D L et al. Glycoprotein IIb/IIIa receptor therapy in percutaneous coronary intervention and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Estimating the economic implications. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 41–55.
46. Plosker G L, Ibbotson T. Eptifibatide: a pharmacoeconomic review of its use in percutaneous coronary intervention and acute coronary syndromes. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 885–912.

47. Leebeek F W G, Boersma E, Cannon C P. Oral glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors in patients with cardiovascular disease: why were the results so unfavourable. *European Heart Journal* 2002; 23: 444–457.